



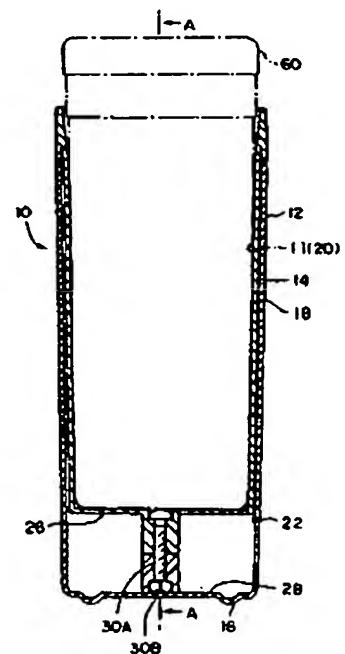
(51) 国際特許分類 6 A61K 35/74, A23C 9/12		(11) 国際公開番号 WO 95/14485	
A1		(43) 国際公開日 1995年6月1日 (01.06.95)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01979 (22) 国際出願日 1994年11月24日 (24. 11. 94)		(81) 指定国 AM, AU, BD, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, KG, KR, KZ, LK, LT, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, MW, SD, SZ).	
(20) 優先権データ 特願平5/339097 1993年11月23日 (23. 11. 93) JP 特願平6/67565 1994年3月11日 (11. 03. 94) JP		除付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (本国を除くすべての指定国について) 株式会社 和同ドクターズグループ (KADUSHIKI KAISHA WADO DOCTORS GROUP) (JP/JP) 〒171 東京都豊島区目白3丁目14番18号 Tokyo. (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (本国についてのみ) 山田武敏 (YAMADA, Takeoishi) (JP/JP) 〒171 東京都豊島区目白3丁目14番18号 株式会社和同ドクターズグループ Tokyo. (JP) 石原一興 (ISHIHARA, Kazuoki) (JP/JP) 〒192-03 東京都八王子市南大沢3丁目2番6号 Tokyo. (JP)			
(74) 代理人 弁護士 松尾栄蔵, 外 (MATSUO, Eizo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門3丁目5番1号 37森ビル 803号室 TNI総合法律事務所 Tokyo. (JP)			

(54) Title : INTESTINAL FLORA IMPROVER COMPOSITION, AND APPARATUS AND SYSTEM FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称 腸内細菌叢改善組成物、およびこれを製造する装置並びにシステム

(57) Abstract

An intestinal flora improver composition containing viable cells of an enterobacterium as the antiallergic ingredient; another intestinal flora improver composition containing viable cells of an enterobacterium of the genus Streptococcus, Enterococcus, Bifidobacterium, Lactobacillus or Clostridium; and still another intestinal flora improver composition containing at least 100 billion viable cells of an enterobacterium in terms of daily intake. The invention also provides an apparatus and a system for producing these compositions comprising a vessel for culturing a microorganism on a medium and a heater provided on at least the bottom of the vessel.



(57) 要約

本発明によれば、腸内細菌の生菌体を抗アレルギー成分として含有する腸内細菌叢改善組成物が提供される。また、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属に属する細菌の生菌体を含有する腸内細菌叢改善組成物が提供される。さらに、一日当たりの摂取量で、1000億個以上の腸内細菌の生菌体を含む腸内細菌叢改善組成物が提供される。

本発明は、これらの組成物を製造するための装置およびシステムであって、培地上で微生物を培養するための容器本体と、この容器本体の少なくとも底面に設けられた加熱装置と、を備えることを特徴とする。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BFG	ブルギナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CCF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	US	米国
CM	カメルーン	KR	韓国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

1  
明 細 書

## 発明の名称

腸内細菌叢改善組成物、およびこれを製造する装置並びにシステム

## 技術分野

本発明は、腸内細菌叢を改善することによって抗アレルギー作用を達成する組成物（食品あるいは薬剤）並びに新規な腸内細菌叢改善組成物に関するものである。本発明は、さらに、この腸内細菌叢を可食性培地上で発酵（菌の増殖あるいは培養と称されても良い。）して、組成物を製造するための装置およびそのシステムに関する。詳しくは、容器本体内に収容された可食性培地（例えば、牛乳等の乳製品、その他豆乳等の栄養性培地）に微生物を混合して発酵させることにより、微生物を含む食品等の製品を製造する。

## 背景技術

近年急激に増加してきている、花粉症やアトピー性皮膚炎等のアレルギーは免疫系の疾患として考えられてきた。しかし、まだ、その原因や発症機序が不明であるため、根本的かつ有効な治療方法が確立しておらず対症療法に終始しているのが実状である。

近年、免疫系と他の器官との関係が序々に明らかにされ、免疫系は他の器官と密接に関連しながら機能していると考えられるようになってきた。

例えば、免疫系は脳神経系の影響をホルモンを介して受けており、また、精神的ストレスが高い状態ではナチュラルキラー（NK）細胞の活性が低下することなどが知られている（松田、平野著 脳と免疫（代謝 26巻 臨時増刊号 45乃至61頁）、アダー（R.Ader）ら著 脳と免疫系との相互作用（Interactions between the brain and the immune system）薬理、毒性学年報（Annu.Rev. Pharmacol.Toxicol.）1990.30巻 561乃至602頁）。

また、腸に存在するパイエル板は、消化器官に存在する抗原成分により免疫系を制御する重要な組織であり腸管と免疫機能とは深く関わっていると考えられる。アレルギーについても、他の器官との関連性や生活環境との関連性を総合的に考えることが必要になってきている。本発明者らは、このような観点からアレルギー性疾患の患者を長年診療してきたところ、次のような知見を得た。

ノジェ耳診法（ブルディオール著 長須幸男監訳 耳針法－P.ノジェの理論と臨床（1985年 エンタプライズ株式会社発行）、ノジェ著 福田育弘訳 耳介反射点便覧 1989年 谷口書店発行、ミン・ハン・チョー著 欧米耳針法の理論と臨床 1979年、医道の日本社発行）によりアレルギー性疾患の患者を診察すると、多くの者が自覚症状がないものの、腸管を主とする消化器官に異常があり、同時に問診により精神的なストレスを受けている状態にある。すなわち、便秘症またはその傾向があったり、逆に下痢を起こし易い、特に異常に臭気強い便やガスを排泄するといった者が多い。

要するに、アレルギー性疾患の患者の多くに、実際に、腸内細菌叢の異常と腸の傷害が発生していることが分かった。腸内細菌叢および消化管上皮は、精神的ストレスにより容易に異常を来し傷害を受け易い。

本発明者は自律神経失調に基づくさまざまな疾患を、耳からの通電法によって治療して極めて良好な治療成績を治めてきたが、アレルギー性疾患においては通電法と皮膚への抗炎症剤の塗布とその併用により治療効果はあるものの長い治療期間を要することが少なくなかった。

また、近年は、農業、水産、畜産の分野において、多用される農薬、抗生物質、そして合成抗菌剤等が食品中に残留していることがしばしば指摘されており、これらも腸内細菌叢に傷害を与える要因になっている。現代人は腸内細菌が異常を来し易い状況におかれている。腸内細菌叢の異常や粘膜上皮の傷害が免疫系、神経系、そして、代謝系に悪影響を及ぼし、循環的にアレルギー性疾患の諸傷害を引き起こされるものと考えれる。

従来より、腸内細菌叢を含有した整腸剤が存在するが、これらのものは、菌種が少なかったり、あるいは含有する菌数も少なかったりして、腸内細菌叢の改善は不十分であり、ましてやアレルギー性疾患に対する配慮はなされていない。

一方、従来より、可食性培地である牛乳に乳酸菌を入れてヨーグルトを製造する装置が存在する。この種の製造装置は、容器を保温蓋で覆い、一定温度で容器内の内容物を加熱できるように構成されている。

この製造装置を用いて、ヨーグルトを製造するためには、先ず牛乳をなべ等に入れて煮沸殺菌した後、なべごと水を入れたボール等に入れて、加熱された牛乳を40乃至45℃位まで冷却する。次いで、乳酸菌をなべ内の牛乳に入れてかき混ぜ、これをヨーグルト製造機の内容器に取り分けて所定時間、発酵温度で加熱する。そして、発酵後は冷蔵庫で冷却する。

従来の製造装置はこのようなものであるから、牛乳を煮沸消毒したり、冷却したりする手間を要し、大変不便であるとともになべ等の後始末が面倒であった。

そこで、実公昭60-38382号公報に示されているように、上本体と下本体とに分割可能な本体であって、内部は両者を連結した状態で1000cc入りの牛乳パックを収納可能で、両者を分割した状態では、下本体に500ccの牛乳パックが収納可能なヨーグルト製造機が提案されている。

したがって、この従来の製造装置によれば、牛乳パックを開封して発酵菌を混入した後すぐ封をし、そのまま本体内にセットできるから、従来のように牛乳を別のなべに入れて煮沸・冷却する必要がないばかりでなく、なべを使用しないので熱湯消毒や後始末の手間を省くことができる。

しかしながら、従来の製造装置では、培地である牛乳を均一に加熱することができないために、加熱される部分では発酵（菌の培養、あるいは増殖）が進行するのに対して、加熱が不十分である部分は発酵が進行しない問題がある。したがって、牛乳が部分的にヨーグルト状になる等発酵後の製品の性状が不均一になるという問題がある。

勿論、牛乳パックに接する全ての領域にヒーターを敷設することも考えられるが、これでは、製造装置が大型化し、かつコストの増大を招く。

本発明は、ここで説明した技術的な課題を解決することを目的としてなされたものである。すなわち、本発明は腸内細菌叢を改善することによりアレルギー性疾患の治療および予防を可能にする組成物を提供することを目的とする。また、本発明は、新規な腸内細菌叢改善性組成物を提供することを目的とする。

また、本発明は、微生物の発育にとって栄養分となる培地に、この微生物を培養するに際して、この栄養性培地と微生物との混合物を均一に加熱することが可能な微生物含有組成物の製造装置並びにこのためのシステムを提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者は、アトピー性皮膚炎や花粉症などの原因が明かでないアレルギー性疾患では、脳神経から来るストレスと消化管内に存在する腸内細菌叢の異常とが相互に関連し合っていることが多いとの知見を得、腸内細菌を摂取することによりアレルギーの治療ないし予防に大きな効果があることを見い出して、前記目的を達成する本発明を完成させたものである。

すなわち、本発明は腸内細菌の生菌体を抗アレルギー性成分として含有する腸内細菌叢改善性の組成物であることを特徴とするものである。

本発明の腸内細菌とは、ヒトの腸管内に存在する非病原性の各種の細菌をいい、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属の少なくとも一つの属に含まれる細菌であることが好ましい。さらに好ましくは、本発明の抗アレルギー性の組成物は、これらの全ての属の細菌を含む。もっとも、これらの属のうちの一つの属に含まれる細菌であっても、後述の実施例によれば、従来の整腸剤に比較して優れた効果（抗アレルギー作用）を達成する。

これらの腸内細菌を摂取あるいは服用することにより、腸内細菌叢が改善されてアレルギー性疾患の治療、予防が可能となる。この出願において、抗アレルギー作用とは、アレルギーの治療ばかりでなく、アレルギーを予防（アレルギーが治療された状態の維持）することを含む。

本願発明の組成物の抗アレルギー作用は、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性の鼻炎等の呼吸器疾患、薬物によるアレルギーなどさまざまなアレルギー性の疾患あるいはそのおそれのある症状に対して良好な治療・予防効果を与える。

この出願において、腸内細菌叢の改善とは、腸内細菌（腸内細菌の数、腸内細

菌種のバランス等)を正常な状態にすることの他、腸内細菌叢が正常である状態を積極的に維持し、あるいは腸内細菌を補うことをも含む。腸内細菌叢の改善自体は、先に述べたように抗アレルギー効果に通じるし、また、整腸作用、滋養強壮作用、体力増進・維持、美容健康等広範な作用にも通じる。

また、本発明は新規な腸内細菌叢を改善する組成物を提供するものである。すなわち、本発明は、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属の全てに属する細菌を生菌体として含有する腸内細菌叢改善組成物である。また、本発明は、一日当たりの摂取量で、1000億個以上の腸内細菌の生菌体を含む腸内細菌叢改善組成物である。これらの新規な組成物によっても腸内細菌叢が改善され、抗アレルギー作用を現すのは先に述べたとおりであり、又、整腸作用、滋養強壮作用等も達成される。

前記ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属のいずれか一つに属する菌種(本発明に属する菌種)としては、エンテロコッカス・フェーカリス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・デュランス、エンテロコッカス・エビウム、ストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・ボービス、ストレプトコッカス・イクイヌス、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・ギャセリー、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・ファーメンタム、ラクトバチルス・ロイテリー、ラクトバチルス・アラビノーサス、ビフィドバクテリウム・ブレーベ、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス、ビフィドバクテリウム・インファンテス、ビフィドバクテリウム・ビフィダム等を例示することができる。

また、本発明の組成物は、公知のヨーグルト菌等他の腸内細菌を含んでも良い。このようなヨーグルト菌としては、ストレプトコッカス・サーモフィルス、ラクトバチルス・ブルガリクスの少なくとも一つを例示できる。

前記菌種の具体的菌株の例は、エンテロコッカス・フェーカリス ATCC 19433、エンテロコッカス・フェシウム ATCC 19434、エンテロコッカス・デュランス IID 677、ストレプトコッカス・サリバリウス IID 5223、エンテロコッカス・ヒ

ラエ ATCC 8043、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 9790、ラクトバチルス・アシ  
ドフィルス ATCC 4356、ラクトバチルス・アラビノーサス ATCC 8014、ラクトバ  
チルス・ファーマンタム IAM 1148、ラクトバチルス・カゼイ ATCC 393、ビフ  
ィドバクテリウム・アドレセンティス ATCC 15705、ビフィドバクテリウム・ロ  
ンガム JCM 1217、ビフィドバクテリウム・ビフィダム JCM 1254、ビフィドバ  
クテリウム・プレーベ JCM 1192、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 8043、クロ  
ストリジウム・ブチリカム ATCC 6015である。

これらの菌株は、いずれも容易に入手できる。これらの菌株は次に示す微生物  
保存機関において管理・保存されている。これらの機関は依頼により分譲配布を  
行っている。菌株を表す英文字の I A M は、東京大学応用微生物研究所（現在、  
分子細胞生物研究所）を示し、I I D は、東京大学医科学研究所を示し、  
A T C C は、The American Type Culture Collectionを示し、J C M は Japan  
Collection of Microorganismsを示す。これら英文字の後の数字は、菌株を特定  
するための番号である。要するに、日本国民であるか否かに拘らず、これらの菌  
株はここで示した各機関に分譲を申し入れるか、または市販されているために、  
容易に入手することができる。

これらの保存機関は、日本微生物株保存機関連盟（J F C C : Japanese Fede-  
ration of Cultur Collection of Microorganisms）に加入しているので、そこよ  
り発行している菌株目録（JFCC Catalogue of Cultuers, 1966および1968）を見れ  
ば欲する菌がどこの保存機関に保存されているかが分かる。

上記各機関の連絡先（住所）は、次のとおりである。

東京大学応用微生物研究所：東京都文京区弥生1-1-1

東京大学医科学研究所：東京都港区芝白銀台4-6-1

A T C C : 12301 Parklawn Drive, Rockville, Md. 20852, U.S.A.

J C M : 埼玉県和光市広沢2-1

ライフサイエンス バイオ生物部

なお、上記菌株を保存するその他の保存機関としては、財団法人 発酵研究所  
（住所：大阪府大阪市東淀川区十三西ノ町）、The Northern Regional Research  
Laboratory, Peoria, Illinois, U.S.A.、Centraalbureau voor schimmelcultur-



es, Baar, Netherlands.がある。

ここで述べたATCCの菌株は、1989年発行のATCCカタログ（第17版）に、JCMの菌株は、1992年発行のJCMカタログに、その他の菌株は1979年または1992年発行のJFCCカタログに記載されている。

これらの菌株の培養には、公知の培養技術を適用することができる。以下に、示すものはいずれも培養法の例を示したものである。

エンテロコッカス属、ストレプトマイセス属、ラクトバチルス属の培養は、例えば、好気でロゴサ培地を用いて行う。ビフィドバクテリウム属、クロストリジウム属の培養は嫌気で、例えばGAM培地（日水製薬（株）製）を用いて行う。

本発明の組成物の好適な実施態様は、この培養液から生菌体を分離し、生菌体と、培養液やスキムミルク、ブドウ糖、乳糖、デンプン類等の賦形剤とを凍結乾燥して乾燥菌体としたものからなる。

本発明の組成物は、公知の製剤化技術を用いて、必要に応じて、賦形剤等とともに粉末剤、錠剤、水剤、顆粒剤あるいは細粒剤にしても提供できる。得られた組成物中の生菌数は、 $10^9$ 乃至 $10^{12}$ /gであることが望ましい。

本発明の組成物の有効量は、生菌数の一日当たりの摂取量で1000億個乃至10兆個摂取できる量が一応の基準である。しかし、これ以下またはこれ以上の生菌を摂取しても、殆どの場合に効果が認められる。また、本発明の組成物については、急性毒性は何等観察されなかった。

本発明の組成物は、前記腸内細菌を可食性培地で培養した培養物を含んでいても良い。これにより、本発明の組成物の摂取と併せて可食性培地の栄養も同時に摂取することができる。また、可食性培地での培養を経ることによって、組成物中の菌数を増大させた後、これを摂取することが可能になり好ましい。このような可食性培地として、牛乳、豆乳を例示することができる。

前記細菌は、可食性培地において、それぞれの発育至適温度で培養されることが好ましく、前記菌株の場合、 $40 \pm 4^\circ\text{C}$ （36乃至44℃）であることが良い。先に述べた全ての菌株の集合体では、特に好ましくは、37乃至40℃である。培養の温度をこの範囲にすると、本発明の腸内細菌以外の雑菌の繁殖を防ぎながら、この腸内細菌を発育、増殖、培養させることができる。この際の培養時間は、

8乃至15時間程度であることが好ましい。培養時間を調整することは、菌の増殖（発育、成長と称されても良い。）、可食性培地の発酵（可食性培地における菌の増殖）を望む範囲まで進行させること、発酵後の可食性培地（栄養性培地）の性状（口当たり、流動性、味等）を望む範囲にすること、あるいは雑菌の繁殖を防ぐ観点から望ましいと言えよう。

本発明の組成物には、組成物中の細菌の増殖を向上する成分を含むことが有効である。こうすることにより、可食性培地上での細菌の増殖が向上され、かつ可食性培地上で均等に増殖することに役立つ。この成分としてはオリゴ糖が好ましい。このオリゴ糖が腸内細菌を選択的に増殖させるからである。このオリゴ糖は、ヒトが摂取しても消化酵素によっては消化されず、そのまま大腸まで達して腸内細菌の増殖に利用される。このようなオリゴ糖には、ラクトスクロース（乳果オリゴ糖）、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖（ラフィノース、大豆オリゴ糖）が含まれる。その他の同様な成分としてスキムミルクが例示される。

このオリゴ糖を本発明の組成物に添加することにより、摂取された腸内細菌がヒトの腸管内でもより良く増殖することができる。組成物中に添加されるオリゴ糖の含有量は特に制限されないが、通常、ヒトが一日当たりの摂取量で、オリゴ糖10mg乃至100gになるように組成物中に添加すれば良い。なお、可食性培地（栄養性培地）にオリゴ等の成分を直接投入するようにしても良い。

本発明の組成物は、健康食品、機能性食品、あるいは薬剤としての用途を有する。また、前記乾燥菌体には、好ましくは、摂取時に胃酸による分解を防ぐために公知の耐酸性コーティング（腸溶剤皮、腸溶コーティング）を適用することが好ましい。このようなコーティングには、脂肪酸（ステアリン酸、パルミチン酸等）とろう（スラック等）からなる脂肪によって乾燥菌体を被覆すること、あるいは、ゼイン等のタンパク質によって乾燥菌体を被覆することが含まれる。これらの被覆材は、乾燥菌体に直接あるいは溶剤（エタノール等のアルコールなど）に溶解して乾燥菌体に塗布あるいは噴霧すれば良い。

また、前記目的を達成する本発明の装置並びに製造システムは、培地上に微生物を培養するための容器本体と、この容器本体の少なくとも底面に設けられた加熱装置と、を備え、微生物を含有する組成物あるいは製品を製造することを特徴

8-1

とするものである。

微生物として、先に詳細に説明した腸内細菌を使用し、栄養性培地として可食性培地である牛乳等を使用することにより、本発明の組成物を製造するための装置あるいはシステムが提供される。

加熱装置は容器本体の少なくとも一つの側面にもさらに設けられていることが望ましい。好適な実施態様では、容器の底面と側面の一つ（特に背面）に加熱装置を設けている。もっとも、側面の二つ以上（例えば、背面と前面等）に加熱装置を配設することを妨げるものではない。本発明では、また、底面に傾斜を形成することも好ましい。この傾斜は、例えば、容器本体の前面から背面にかけて形成される。

加熱装置には、例えば、電気式加熱装置（例えば、ニクロム線等の抵抗線、あるいは遠赤外線ヒーター）が含まれる。また、可食性培地（栄養性培地と称されても良い。）は、発酵等の微生物の増殖現象が生じるための基本となるものであって、特に、牛乳等の乳製品およびその他の種々の食品を例示できる。

また、加熱装置は、培地と微生物との混合体の温度を微生物の増殖に適した温度に維持するための温度制御回路を有する。このような制御回路として、バイメタルからなるサーモスイッチを例示する。

また、本発明の製造装置には、さらに、加熱時間設定回路（タイマー回路）を備えることができる。これにより、微生物の培養に適した時間を設定することができる。腸内細菌の培養に適した時間は、既述のとおりである。可食性培地と混合される微生物は、主として、先に説明した腸内細菌である。もっとも、これらの菌に限定されるものではない。

可食性培地に接種される細菌の量としては、特に制限されず、菌の種類および／または培地の成分あるいはその量に応じて最も適した範囲から選択される。また、加熱装置による加熱は、前記混合物の温度が増殖（発酵等）に適した温度に調整されることが好ましいが、菌の種類によって適宜選択される。腸内細菌では、36乃至44℃程度で良い。また、ヨーグルト、チーズに良く使用されるストレプトコッカス・サーモフィルスは45℃程度が最適であるが、35乃至46℃で良い。また、その他の発酵食品（例えば、漬物）において良く検出される種菌で

## 8-2

あるロイコノストック属（ロイコノストック、メッセントロイデス）は25乃至30℃、ラクトコッカス・クレモリスは30乃至37℃が良い。

本発明において、栄養性培地は、バック（例えば、牛乳バック）のまま、あるいは別容器に移すなどして、容器本体内に供給される。

また、本発明の加熱装置が、栄養性培地が収容された別容器側面のほぼ全ての面積を加熱できるように、容器本体の側面に設けられていることが望ましい。また、金属箔帯が加熱装置が設けられている側面とこれが設けられていない側面とに跨って、容器本体に添着される。

加熱装置には、栄養性培地に挿入されてこれを内側から加温するものも含まれて良い。このようなものの例として、ステンレス管の中にニクロム線が内蔵されたものがある。これを牛乳バック内に入れて牛乳を加温することができる。こうすることにより、培地が内部からも加熱されるため、培地全体が均等に加温（加熱）される。

本発明において、加熱の持続時間は、栄養性培地のほぼ全ての領域に発酵（微生物の増殖）が及ぶまでの時間であることが好ましい。

本発明によれば、栄養性培地と微生物との混合物が容器本体の底面から加熱されるため、混合体内で加熱された部分とそうではない部分とを混合するための対流が順次行われ、熱が混合物（培地）内でほぼ均等に及ぶようになる。したがって、微生物は、混合物のほぼ全域に渡ってほぼ均等に増殖する。故に、発酵も混合物の全域に渡って均等に進行する。

本発明によれば、増殖のための至適温度を、所定の範囲内に調整しなければならない好適なシステムが提供される。本発明は、前述のような腸内細菌を培地中で好適に増殖（あるいは、培養、ないしは発酵と称されても良い。）させ、かつ培地中で均一に増殖させるためのシステムを提供する。

また、加熱装置が容器本体の底面あるいは底面と背面に設けられているようにすれば、装置が大型化し、かつコストの増大を招くことはない。加熱装置が底面と、背面を含む側面に存在することにより、既述の均一加熱がより有効に達成される。

本発明の装置並びにシステムが培地を均等に加熱できるということの利点は、

次のことにも現れる。均等に培地が加熱されないと、例えば、加熱が進行しているところでは菌の増殖が進み、加熱が不十分であるところは菌の増殖能が低いままとなる。部分的に菌が増殖するところと、増殖しないところが生じる。このことは、培地の流動性が部分的に異なってくることに繋がる。本発明者が確認したところ、培地として、例えば、市販の牛乳を使用すると、菌の増殖、すなわち発酵（菌の培養）が進んだ箇所では、牛乳がヨーグルト状になってくるため流動性が低下する。以後、このまま加熱すると、培地の対流が困難となるため、菌の増殖が進んでいるところと増殖が十分でないところとに分けられてしまうようになる。菌の増殖が低い部分を基準として培養時間を選択すると、培養時間が長くなって、加熱されている部分での培地の発酵が進み過ぎてしまい、例えば塊状になってしまうことがある。一方、菌の増殖が進んでいる部分を基準として培養時間を選択すると培養時間が短くなり、加熱が低い箇所では培地の発酵が不十分となる。いずれにしても発酵終了後の製品の性状は、均一に培地が加熱されないことにより、部分的に塊となったところとそうでないところがある等、均一な性状になることを達成することができない。

このことは、細菌として複数の菌株あるいは菌種を利用する場合にさらに問題となる。本発明の装置あるいはシステムは、複数の菌株あるいは菌種が植え付けられた培地を均等に加熱できるという点で有利である。菌株あるいは菌種が異なれば、発育至適温度も異なる。培地を均一に加熱できなければ、全ての菌株あるいは菌種を増殖させることが困難となり、例えば、部分的にある菌が増殖するところと、増殖しないところが現れてしまう。このことは、僅かな温度の相違によって生じる可能性がある。複数の菌株あるいは菌種を共通の培地上で発育させる場合には、複数の菌種あるいは菌種に共通した発育至適温度の範囲を選定し、そして維持することが好ましい。培地を均等に加熱できることは、このことを可能にする。しかも、培地に均等に菌を増殖させる。すなわち、培地を均等に発酵させる。これにより、菌と培地とを含めた発酵後の成分を備える製品の性状を均等にすることができる。

特に、本発明の装置並びにシステムは、後述の表1に示される複数種類の菌株を牛乳（栄養性培地、あるいは可食性培地）で培養（増殖）させるときに、一層

好ましい結果をもたらす。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の実施例である製造装置並びに製造システムの容器本体の断面図である。図2は、図1のA-A断面図である。図3は、容器本体の連結機構の拡大断面図である。図4は、容器本体の外容器と内容器との接合部の断面図である。図5は、前記実施例の内容器の斜視図である。図6は、内容器を径方向に切断した一部断面図である。図7は、内容器を底面から見た一部の斜視図である。図8は、外容器の斜視図である。図9は、容器本体に通電するための電源コードの斜視図である。図10は、加熱のための電気回路を示す回路図である。図11は、牛乳パックが収容されている状態を示す容器本体の断面図である。図12は、容器本体の内容器に蓋が載置されている状態を示す容器本体の断面図である。図13は、牛乳パックの高さ位置と各符号との関係を示す模式図である。図14は、加熱温度と加熱時間との関係を示す特性図である。図15は、従来の装置における加熱温度と加熱時間との関係を示す特性図である。図16は、内容器の底面形状の他の実施例を示す概念図である。図17は、加熱装置の他の配列パターンを示す概念図である。

#### 発明を実施するための最良の形状

##### (組成物の製造)

エンテロコッカス属、ストレプトコッカス属、あるいはラクトバチルス属に含まれる細菌の培養は、好気でロゴサ培を用いて37℃で行なわれる。ビフィドバクテリウム属、あるいはクロストリジウム属に含まれる細菌の培養は、嫌気でGAM培地(日水製薬(株)製造又は販売)を用いて37℃で行なわれる。

培地には、事前にオートクレーブで121℃、15分間の殺菌を適用する。表1に示す各菌株毎に次の方法によって乾燥菌体を得た。

培地に表1に示す各菌株を接種し(10<sup>6</sup>/ml)、15時間培養の後、培養液を

## 8-5

12,000r.p.mの遠心分離により菌体を集め、培養液の1/20の10%スキムミルク中に分散し、凍結乾燥する。乾燥菌体の生菌数は、 $10^9$ 乃至 $10^{12}$ /gであった。各菌株の生菌数を表1に示す。

ロゴサ培地：水1リットル中

トリブチケース10g、酵母エキス5g、トリブトース3g、

$K_2HPO_4$  3g、 $KH_2PO_4$  2g、

クエン酸アンモニウム 2g、ツィーン80 1g、

グルコース20g、システイン 0.2g、塩類溶液5ml

塩類溶液：精製水1,000ml中

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$  11.5g、 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  0.68g

$MnSO_4 \cdot 7H_2O$  2.4g

(抗アレルギー性試験1)

次に、アトピー性皮膚炎の患者に対して、既述の通電治療法及び抗炎症性軟膏（紫雲膏：長倉製薬（株）又は松浦製薬（株）が製造又は販売）の塗布治療のみを行っている場合、この治療と市販の整菌整腸剤（レベニン：わかもと製薬、ピオスリー：東亜薬品工業）を用法にしたがって服用した場合と比較して、表1に示す乾燥菌体を摂取した場合の抗アレルギー作用について実験を行った。結果を第2表に示す。

実験例1. 表1に示す菌株の乾燥菌体を等量ずつ混合して混合乾燥菌体粉末とする。これをゼラチンカプセルに500mgずつ詰め、毎日3回服用した。

実験例2：実験例1の乾燥菌体を冷蔵してある市販の牛乳1リットルに加え、加温器に入れ、8乃至12時間 約40℃に保持した。牛乳が弱く凝固してくるが、これを冷蔵し、毎日500ml服用した。服用に際しては、好みにより砂糖、アスパルテームその他の甘味量を加えたり、ジャム、果物糖を加え、適宜味付けして食するようにした。

実験例3. エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 9790の乾燥菌体500mgをゼラチンカプセルに詰め、毎日3回服用した。

実験例4. ラクトバチルス・アシドフィルス JCM 1217の乾燥菌体500mg

をゼラチンカプセルに詰め、毎日3回服用した。

実施例5. ビフィダグテリウム・ロンガム JCM 1217の乾燥菌体 500mg

をゼラチンカプセルに詰め毎日3回服用した。

通電治療法及び抗炎症性軟膏（紫雲膏）の塗布治療、この治療と市販の整菌整腸剤の服用、並びに前記各実験例は3カ月間行われた。乾燥菌体または乾燥菌体を詰めたゼラチンカプセルは密栓したビンに入れ4℃以下で保管した。

結果は表2のとおりであった。本発明の組成物について、明らかに抗アレルギー作用が認められた。しかも、複数の菌株を含む組成物について高い抗アレルギー作用が認められた。また、表2に示すD乃至H群の患者に問診した結果、便秘症の者については、整腸作用が認められた。

（抗アレルギー性試験2）

アレルギー性紫斑病を患っており、1993年3月末乃至同年4月初めにかけて内出血を起こした患者（12才女子）に、その後、実施例2に基づいて前記組成物を服用させたところ、服用後約一週間で内出血が消失し始め、さらに服用を続けたところ、1994年8月末まで出血が認められていない。

以上述べたように本発明の組成物は、アトピー性皮膚炎をはじめ各種のアレルギー性疾患に対して抗アレルギー作用を有することが確認された。

なお、オリゴ糖入りの乾燥菌体（組成物）は、表2に示す各菌株の乾燥菌体を例えば、次のような組成にして提供することができる。

乳果オリゴ糖	1. 0 g
結晶セルロース	1. 5 g
乳糖	0. 5 g
乾燥菌体	0. 02 g

以上説明したように、本発明の組成物には、優れた抗アレルギー作用が認められた。また、本発明によれば、新規な腸内細菌叢改善組成物が提供される。



表 1. 実験に用いた菌株名と生菌数レベル

菌 株 名	生菌数 / g
エンテロコッカス・フェーカリス ATCC 19433	$1.0^{11.8}$
エンテロコッカス・フェーシウム ATCC 19434	$1.0^{11.9}$
エンテロコッカス・デュランス IID 677	$1.0^{11.7}$
エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 8043	$1.0^{11.6}$
エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 9790	$1.0^{11.7}$
ストレプトコッカス・サリバリウス IID 5223	$1.0^{12}$
ラクトバチルス・アシドフィルス ATCC 4356	$1.0^{10.7}$
ラクトバチルス・アラビノーサス ATCC 8014	$1.0^9$
ラクトバチルス・ファーマンタム IAM 1148	$1.0^{9.7}$
ラクトバチルス・カゼイ ATCC 393	$1.0^{10.3}$
ビフィドバクテリウム・アドレセンティス ATCC 15705	$1.0^9$
ビフィドバクテリウム・ロンガム JCM 1217	$1.0^{9.3}$
ビフィドバクテリウム・ビフィダム JCM 1254	$1.0^{9.7}$
ビフィドバクテリウム・ブレーベ JCM 1192	$1.0^9$
クロストリジウム・ブチリカム ATCC 6015	$1.0^{10.3}$

	A 群	B 群	C 群	D 群	E 群	F 群	G 群	H 群
著効あり	1	0	0	1 2	1 6	6	4	2
効果あり	6	4	5	5	3	4	5	3
効果なし	1 0	7	5	0	0	3	4	5

表中の数字は例数を示す。

B 群： +市販の生菌整腸剤（レベニン）服用

C群： +市販の生菌整腸剤（ビオスリー）服用

D 群：実験例 1 適用

**E 群：実験例 2 適用**

**F 群：実験例 3 適用**

**G 群：實驗例 4 適用**

H 群：実験例 5 適用

著効あり：皮膚の角質化がなくなり、紅斑の色調が正常もしくは正常に近づき、  
痒みが殆ど無くなる。または、皮膚炎症面積が50%以上減少する。

効果あり：角質化が減少し、紅斑の色調がはっきりと減少する。または、皮膚炎症面積が20%以上減少する。

効果なし：改善が殆ど認められない、もしくは改善が僅かである。

次に、本発明の製造装置（システム）の実施例について説明する。

図 1 はこの装置の容器本体の断面図、図 2 は図 1 の A-A 断面図である。この実施例は、容器本体と、この容器本体内に設けられた加熱装置と、容器本体に接続されたタイマー回路とから構成されている。

容器本体は、製造装置内に栄養性培地と微生物との混合物を収容するための空間を形成する。すなわち、この容器本体 10 は、図 1、2 に示されるように、内部に断面矩形の空間 11 を有する長方状の形状を備える。また、容器本体 10 は外側に臨む外容器 12 と内側部分を形成する内容器 14 から構成されている。

この外容器 12 の上面は開放され、かつ底面部分に均等に 4 か所 U 状に突出する支持脚 16 が一体に形成されている。この外容器 12 は、内部に断面矩形の空間 18 を有し、この空間 18 内に同様に断面矩形の第 2 の空間を有する内容器 14 が収容されている。この内容器 14 は外容器 12 内への収納が可能なようにその外壁部分が外容器の空間 18 の幅よりも若干狭く形成され、外容器 12 の内壁と内容器 14 の外壁との間に間隙 22 が形成されている。

図 2 に示されるように、この間隙 24 は容器本体 10 の背面 10 A に相当する、外容器 12 の内壁と内容器 14 の外壁との間で、それ以外の部分よりも広く形成されており、この広い間隙（以下、「広間隙」という）に後述するような加熱装置としてのニクロム線ヒータが配設されている。

一方、内容器 14 の底面 26 は外容器 12 の底面 28 よりも上部に位置しており、両者はボルト 30 A およびナット 30 B からなる連結機構によって締結される。すなわち、内容器 14 の底面 26 から外容器 12 に向け、かつ外容器 12 の底面 28 から内容器 14 に向けて円筒状の突片 32 A、32 B がそれぞれの中心位置で突設して設けられ、内容器 14 を外容器 12 内に挿入した際に両者の先端面が互いに整合するようになっている。そして、これら突片 32 A、32 B のそれぞれには円筒状のボルト穴 30 A が構成され、ボルト 31 が内容器 14 からボルト穴に挿通され、外容器 12 の突片 32 A、32 B 内に挿通される。次いで、ナット 30 B を外容器 12 側よりボルト 31 の先端に螺着する。このようにして、内容器 14 が外容器 12 内に固定される。

図 3 は連結機構の拡大断面図であり、二つの突片 32 A と 32 B との間にシー

ル用のＯリング３４が介装されている。このようにすれば、二つの突片３２Ａと３２Ｂとをガタつきなく完全に固定してシールすることができる。

図１および図２に示すように、内容器１４の上端部分は、内容器１４が外容器１２内に固定された状態で、外容器１２の上端より上方に突出し、さらに底面方向に向かって、かつ外側に向けて屈曲し、その先端が外容器１２の上端部分で終了している。

図４に示すように、内容器１４の先端部分の径方向内側に臨む部分が、ほぼ半分の肉厚で円周方向に沿って切り欠かれ、外容器１２の先端部分はその外壁からほぼ半分の肉厚で円周方向に沿って切り欠かれている。したがって、内容器１４の先端と外容器１２の先端とは、外容器１２内に内容器１４を固定した時、互いに係合される。そして、両者の間には、望ましくは、防水性等を目的としたシール部材としての環状のバッキン３６を周設する。また、両者を直接接着剤（材）によってシールしても良い。

図５乃至７は、内容器１４を拡大して示すものであり、この内容器１４の背面３８（広間隙２４に臨む部分）と底面２６（図７参照）には、加熱装置としてのニクロム線ヒータ４０が配設されている。このニクロム線ヒータ４０は、背面を長さ方向に蛇行し、かつ底面部分も蛇行するように連続して配設され、これら二つの面を同時に広く加熱できるようになっている。

また、内容器１４の背面３８、左右の側面、および正面には、保温用および背面に設けられたニクロム線ヒータ４０による加熱を背面以外の他の面にも及ぼすための伝熱手段としての２重層アルミニウム箔４４が、ニクロム線ヒータ４０を覆うように一連に巻き回されている。また、このアルミ箔４４は底面２６にも添着されている。

ニクロム線ヒータ４０の途中には、温度制御手段としてのＴＲＳ（サーモスイッチ：設定温度以上になると閉じ、それ以下であると開くスイッチ）４６が設けられている。内容器１４の背面３８に設けられたニクロム線ヒータ４０は、広間隙２４内に納まるため、内容器１４を外容器１２内に収容する際にニクロム線ヒータ４０が外容器１２内壁に当接して内容器１４の挿入が妨げられることはない。

図８は外容器１２の全体を示す斜視図であり、その背面部分にニクロム線ヒ-

タ 40 に通電するためのマグネット式コード受け口 48 が存在する。この受け口 48 は内容器 14 を外容器 12 にセットした際にニクロム線ヒータ 40 と電氣的に接続するように構成されており、そして、図 9 に示す電源コード 50 がこの受け口 48 にセット可能になっている。

この電源コード 50 は、その先端にマグネット式受け口 48 に脱着可能な差し込み部 52 と、他端には家庭用電源に差し込み可能なプラグ 54 が設けられ、その途中にはタイマー回路 56 を備える。このタイマー回路の正面には、加熱装置への通電時間を設定するためのタイマー摘み 58 が設けられている。

図 10 は、電気回路の回路図を示すものである。したがって、差し込み部 52 を受け口 48 に接続し、そしてタイマー摘み 58 を所望時間に設定することにより、その間、前記ニクロム線ヒータ 40 に通電することができる。

図 1, 2 に示す符号 60 は、栄養性培地（可食性培地）としての牛乳が収容される容器を示すものであり、好ましくは 1000cc の牛乳を入れることができる容器である。容器本体 10 の内容器 14 内の空間は、このような容器を収容できる形状および体積に形成される。また、図 11 に示すように、1000cc 入りの牛乳バック 62 をそのまま収容できるように、内容器 14 を形成しても良い。

図 5 に示すように、ニクロム線ヒータ 40 は、これらの容器を十分加熱できるように、内容器 14 の背面 38 の底部から上部にかけて設けられている。容器本体 10 の高さは適宜変更できる。また、図 12 に示すように、容器本体 10 を保温の目的で蓋 64 によって覆うようにしても良い。なお、図 1, 2 の符号 60 および図 12 の符号 15 は牛乳用バックとは異なる主として樹脂製の別容器を示し、市販の牛乳バック内の牛乳をこれに移し換えるようにして使用することもできる。

次に本実施例の動作について説明する。この実施例では、前記実験例 1 の乾燥菌体と市販のバック入り牛乳 1 リットルを使用した。この実施例における操作は、前記実験例 2 の説明をさらに詳しくしたものである。なお、通常、この乾燥菌体は、牛乳 1 リットルバック毎に適用される量に分包されている。これらの菌株は望ましくは、冷暗所（望ましくは数度以下）内に貯蔵されることが望ましい。

実験例 2 に従って菌が混入された牛乳バック（1000cc の牛乳入り）を容器本体 10 の内容器 14 内に挿入して、タイマー摘みを 58 を微生物の増殖（発

酵)に適した時間に設定する。通常、5乃至20時間である。本実施例の場合は、8乃至15時間である。この間、ニクロム線ヒータ40は通電されて、ニクロム線ヒータ40が発酵に適した温度まで牛乳を加熱すると共に、温度維持手段46によって発酵に対して適温(既述の腸内細菌の場合は、36乃至44℃、好ましくは37℃乃至40℃)に維持する。

この加熱に際して、ニクロム線ヒータ40が、内容器14の底面26の広い領域に設けられているために、底面26のほぼ全面よりバック内の牛乳が加熱される。加熱されて比重が軽くなった牛乳は、その上部にある加熱されていない牛乳と順次対流し、牛乳バックの全体が均一に微生物の増殖に適した温度に加熱される。しかも、内容器14の背面38にもニクロム線ヒータ40が設けられているために、発酵に適した温度まで短時間で到達するようになる。

したがって、栄養性培地(牛乳)が内容器14の背面38に設けられたニクロム線ヒータ40によってその高さ方向から加熱されると共に、内容器14の底面26に設けられたニクロム線ヒータ40によって、その径方向からも加熱されることによって、栄養性培地と細菌との混合物の全体を均一かつ迅速に加熱することができる。しかも、ニクロム線ヒータ40は内容器14の底面26および背面38に設けられているだけなので、装置を必要以上に大型化することなく、かつコストの増大を招くこともない。

図14は、この実施例の装置10を使用した場合の特性を示している。図14は、加熱時間と1000cc牛乳バック内の所定位置における温度との関係をグラフによって示す。図15は、従来の技術として説明した実公昭60-38382号公報記載の装置を用いた場合の同じ特性を示す。図14及び図15のAAは図13のAの位置(容器上部)に対応する時間-温度の関係曲線であり、BBはBの位置(容器中間部)における同様な関係曲線、CCはCの位置(容器底部)における同様な関係曲線である。

実公昭60-38382号公報記載の装置では、本実施例の装置のように、ヒータが底面のほぼ全面に設けられていないために、牛乳バックの加熱が局所的になり、牛乳の発酵(菌の増殖)が部分的に進む。発酵した部分では流動性が低下し、その後もこの状態で加熱が進行するから、図15に示すように、最も温度

が高い部分（ＣＣ）と最も温度が低い部分（ＡＡ）との間に約１５ないし１７℃の差が生じてしまう。最も温度が高い部分では、菌の発育至適温度を越えてしまう。出来た後の製品を観察すると、部分的に塊となったところが多く観察された。

一方、本実施例の装置では、既述のように、牛乳（可食性培地）の発酵中に培地が均一に加熱されることから、図１４に示すように、〔ＡＡ〕・〔ＢＢ〕〔ＣＣ〕に示す如くの特徴が得られた。この特性によれば、最も温度が高い部分（〔ＣＣ〕）と最も温度が低い部分（〔ＡＡ〕）との温度差を約７℃以下に迄縮めることができた。最も温度が高い部分でも菌の発育至適温度を越えなかった。このことは、本発明の製造装置によって、実際に、バック内の牛乳がその全体にわたってほぼ均一に加熱されたことを示している。出来た製品を観察すると、牛乳バックの底から上にかけて均一な性状（粘度、流動性等）を持っていることが確認された。

そして、本実施例の製造装置によれば、アルミ箔４４によって加熱装置からの熱量が外容器方向に逃げないようにするとともに、内容器の背面３８にあるニクロム線ヒータ４０の熱量を、内容器１４の左右の側面および正面にも及ぼすようにすることができる。また、ニクロム線ヒータ４０を内容器１４の底面および背面に設けているだけなので、装置が大型にならず、かつコストの増大を来すこともない。

本発明の容器本体１０は好適には樹脂によって構成される。そのうち、内容器１４は熱伝導性の良好な材料（例えば、塩化ビニール樹脂、ポリプロピレン、ポリエチレン樹脂）で構成することが望ましく、外容器１２は断熱性に優れた材料（例えば、ポリスチレン、ＡＢＳ）で構成することが望ましい。

本発明に係わる装置あるいはシステムは、本発明の範囲内で適宜変更できるものである。例えば、図１６に示すように、内容器１４の底面２６を正面から背面３８にかけて上り勾配を有する傾斜状に形成することもできる。これによれば、内容器の底面の面積が広くなることによって、培地を広範に加熱することができ、しかも熱の対流を良好にすることができる。なお、この実施例において、栄養性培地を収容する容器（バック）を挿入する場合には、当該容器（バック）の底面形状を内容器の底面形状に合致させることが望ましい。

また、加熱装置としては、ニクロム線ヒータ４０の他に遠赤外線発生手段があ

る。この遠赤外線発生手段は、次のように構成される。すなわち、内容器 14 の外容器 12 側の面と、内側空間 20 側の面の少なくとも一面（この面の一部あるいは大部分）に遠赤外線発生用セラミックスを固定すれば良い。このようなセラミックスとしては、日本板硝子（株）製のラジエコーパウダーを使用できる。このセラミックスは板状（カード状）に予め成形し、これを内容器 14 の面に接合するようにすると製造が容易になる等好ましい結果が得られる。

また、このセラミックスは、図 12 に示す別容器 15 の内面及び外面の少なくとも一つの面あるいは全部に設けられることがさらに良い。そしてまた、別容器 15 の側面を中に空間を備えた二重構造とし、この空間内にセラミックスを配設した構造としてもよい。

そして、この場合には、セラミックスが、直接栄養性培地と接触することがなく、手入れが簡単になるという利点が見られる。遠赤外線セラミックは、ニクロム線ヒータ 40 の加熱によって遠赤外線を発生する。遠赤外線は栄養性培地の内部まで浸透しこれを効果的に加熱することができる。したがって、加熱時間を短くし、かつ加熱を広範囲に行うことができる。セラミックスが設けられている面積あるいは体積が増えることにより、発生する遠赤外線量を増大することができる。

また、ニクロム線ヒータ 40 の配列パターンは、図 17 に示すように、内容器 14 の幅方向に往復（蛇行させても良い。）させ、隣接するニクロム線ヒータ 40 の間隔を狭くすることにより、栄養性培地を広い範囲で加熱することができる。

また、内容器 14 からこの内容器 14 内に収納される別容器 60（牛乳パックでも良い。図 1 参照）への伝熱効率を向上するために、内容器 14 の背面 38 に敷設されるニクロム線ヒータ 40（図 5 参照）の敷設密度を向上し（すなわち、隣接するニクロム線ヒータ 40 間の距離を少なくする。）、あるいは内容器 14 の背面 38 と別容器 60 との間の隙間を極力少なくすることが好ましい。このために、内容器 14 の前面にその背面側に向かって突出する半球状の突起を容器前面の上部から底部にかけて均等に複数（例えば、3箇所）配置し、別容器 60 を内容器 14 の背面側に密着するように付勢することが好ましい。前述したような遠赤外線による加熱あるいは加温も別容器 60 への伝熱効率を向上させるためのものである。



また、内容器 14 の高さは、好ましくは牛乳バック 1000cc の高さに設定される。もっとも 500cc バックの高さにしても良い。前者の高さに内容器 14 が作成されている場合は、容器本体 10 を 500cc バックの上部から覆うようにすれば、別容器（牛乳バック等）の大きさに拘らず本発明装置を用いることができる。なお、内容器 14 内に直接牛乳等を入れても良い。この場合、容器本体 10 を覆う蓋を設けることにより、内容器 14 内の牛乳等を均一に加熱することができる。

また、本発明によれば、栄養性培地（牛乳、豆乳等）を均等に加熱あるいは加温することができるので、栄養性培地を同培地内に混合された発酵菌の至適温度に好適に調整することができる。栄養性培地を発酵菌の至適温度に調整することの利点は、たとえば、次のようなことから理解される。本発明の好適な実施例では、発酵菌として前述の腸内細菌を複数混合したものを利用するが、この場合、複数の菌に共通した至適温度範囲に栄養性培地を維持する。

図 14 に示すように、本発明によれば栄養性培地のほぼ全体を均一に加熱することから、共通した至適温度に栄養性培地全体を維持できる。これに対して、従来の製造装置によれば、図 15 に示すように、温度が高くなる容器底部の培地において、一つあるいは複数の菌の至適温度を越え、これらの菌が死滅あるいは増殖しないおそれがある。複数の菌が全て増殖して栄養性培地を均一に発酵させることにより、全ての有効成分を含む発酵製品を得ることができる。

本実施例による牛乳の発酵の持続は、発酵が牛乳バック内の全ての領域に及ぶ程度の時間であることが好ましい。この時間は、前述のとおり、1 リットルの牛乳バックを用いて、ほぼ 8 乃至 15 時間であることが好ましい。

発酵の持続期間の調整は、加熱時間によって調整することの他、牛乳バック内の温度差を検出することによっても可能である。すなわち、牛乳バック内で発酵が始まると、バックの上中下の各部分において、温度差が生じてくる。図 14 を参照すると約 8 時間経過時点から温度差が生じる。発酵の程度がほぼ良好と考えられる 10 乃至 14 時間の範囲では、牛乳バックの下と上で約 6 乃至 10℃ の温度差が観察される。したがって、この温度差を牛乳バック内に入れた熱電対等の温度計によって検出することにより加熱の終了を知ることができる。例えば、牛

16-2

乳パック内の上部と下部に温度センサを入れ、このセンサの信号を受信したマイクロコンピュータが予め設定されている温度差に至ったことを判断してニクロム線へ通電する回路のスイッチをオフするようにすれば良い。

以上説明したように、本発明の装置あるいはシステムによれば、可食性培地と微生物との混合物が容器本体の底面から加熱されるため、加熱が混合物内ではほぼ均等に及ぶようになる。したがって、微生物は、混合物のほぼ全域に渡ってほぼ均等に増殖する。故に、発酵も混合物の全域に渡って均等に進行する。この結果、製品の底部から上部にかけて均一な性状を持った製品を提供することができる。

そして、加熱装置を、容器本体の底面と側面の一つ（好ましくは背面）に形成するだけで、このような効果が得られるため、装置が大型化することなく、かつコストの増大を招くこともない。

しかも、本発明の装置あるいはシステムによれば、腸内細菌叢を良好な状態で増殖させ、このような細菌の菌体を含むことにより、腸内細菌叢の改善あるいは維持、さらには抗アレルギー性を有する微生物含有製品を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 腸内細菌の生菌体を抗アレルギー成分として含有する腸内細菌叢改善組成物。
2. ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属の少なくとも一つに属する細菌の生菌体を含有する請求項1記載の組成物。
3. 請求項2記載の全ての属の細菌を含有する請求項2または3記載の組成物。
4. ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属に属する細菌の生菌体を含有する腸内細菌叢改善組成物。
5. 抗アレルギー作用を有する請求項4記載の組成物。
6. 一日当たりの摂取量で、1000億個以上の生菌数を含む請求項1乃至5のいずれか一項記載の組成物。
7. 一日当たりの摂取量で、1000億個以上の腸内細菌の生菌体を含む腸内細菌叢改善組成物。
8. 抗アレルギー作用を有する請求項7記載の組成物。
9. 前記生菌体を可食性培地で培養した培養物を含む請求項1乃至8のいずれか一項記載の組成物。
10. 前記ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属のいずれか一つに属する菌種が、エンテロコッカス・フェーカリス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・デュランス、エンテロコッカス・エビウム、ストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・ボービス、ストレプトコッカス・イクイヌス、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・ギャセリー、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・ファーメンタム、ラクトバチルス・ロイテリー、ラクトバチルス・アラビノース、ビフィドバクテリウム・ブレーベ、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス、ビフィドバクテリウム・インファンテス、ビフィドバクテリウム・ビフィダムである請求項2乃至6のいずれか一項記載の

組成物。

- 1 1. 前記菌種の具体的な菌株がエンテロコッカス・フェーカリス ATCC 19433、エンテロコッカス・フェシウム ATCC 19434、エンテロコッカス・デュランス IID 677、ストレプトコッカス・サリバリウス IID 5223、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 9790、ラクトバチルス・アシドフィルス ATCC 4356、ラクトバチルス・アラビノース ATCC 8014、ラクトバチルス・ファーマンタム IAM 1148、ラクトバチルス・カゼイ ATCC 393、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス ATCC 15705、ビフィドバクテリウム・ロンガム JCM 1217、ビフィドバクテリウム・ビフィダム JCM 1254、ビフィドバクテリウム・ブレーベ JCM 1192、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 8043、クロストリジウム・ブチリカム ATCC 6015である請求項 10 記載の組成物。
- 1 2. さらに、オリゴ糖を含む請求項 1 乃至 1 1 のいずれか一項記載の組成物。
- 1 3. 生菌数が  $10^9$  乃至  $10^{12}$ /g である請求項 1 乃至 1 2 のいずれか一項記載の組成物。
- 1 4. 培地上で微生物を培養するための容器本体と、この容器本体の少なくとも底面に設けられた加熱装置と、を備える微生物を含有する組成物の製造装置。
- 1 5. 前記加熱装置が、容器本体の少なくとも一つの側面にさらに設けられている請求項 1 4 記載の装置。
- 1 6. 前記加熱装置が、容器本体の底面と背面に設けられている請求項 1 5 記載の装置。
- 1 7. 前記加熱装置が電気式加熱装置を備える請求項 1 4 記載の装置。
- 1 8. 前記電気式加熱装置が遠赤外線ヒーターである請求項 1 7 記載の装置。
- 1 9. 前記加熱装置による加熱を、前記微生物の発酵に適した温度に維持する温度制御手段を、さらに備える請求項 1 4 乃至 1 6 のいずれか一項記載の装置。
- 2 0. 前記容器本体が、外容器と、この外容器内に配設される内容器とを備え、内容器の表面に前記加熱装置が配設されている請求項 1 4 乃至 1 9 のいずれか一項記載の装置。
- 2 1. 前記加熱装置を、可食性培地を収容する別容器側面のほぼ全ての面積を加熱できるように、前記容器本体の側面に設ける請求項 1 5 または 1 6 記載の

18-1

装置。

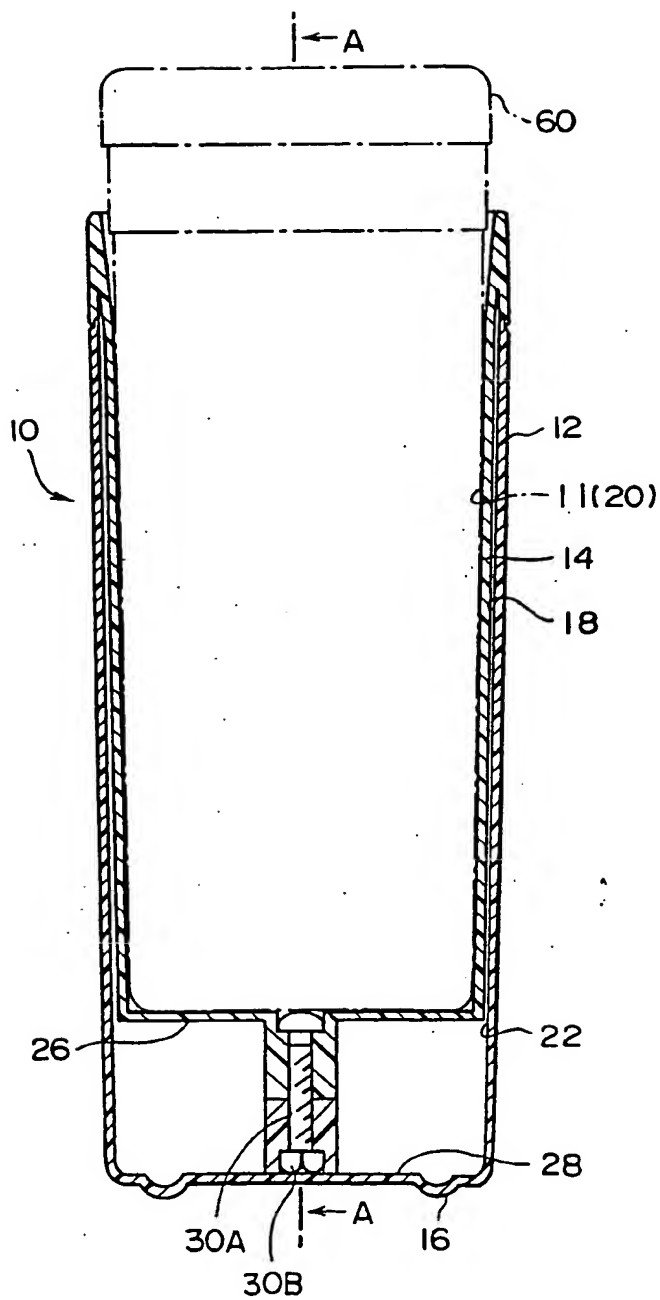
22. 前記容器本体の底面が傾斜を持って形成されている請求項14乃至16、19乃至21のいずれか一項記載の装置。
23. 金属箔帯が、前記内容器の前記加熱装置が設けられている側面とこれが設けられていない側面とに跨って添着されている請求項20記載の装置。
24. 前記培地が可食性成分からなる請求項14記載の装置。
25. ヒトの腸内細菌と、この腸内細菌を可食性培地に培養するための容器本体と、この容器本体の少なくとも底面に設けられた加熱装置と、を備える微生物を含有する組成物を製造するためのシステム。
26. 前記腸内細菌が、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属の少なくとも一つに属する一種または二種以上の細菌である請求項25記載のシステム。
27. 前記可食性培地が乳製品である請求項25または26記載のシステム。
28. 前記ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ビフィドバクテリウム属、ラクトバチルス属、クロストリジウム属のいずれか一つに属する菌種が、エンテロコッカス・フェーカリス、エンテロコッカス・フェシウム、エンテロコッカス・デュランス、エンテロコッカス・エビウム、ストレプトコッカス・サリバリウス、ストレプトコッカス・ボービス、ストレプトコッカス・イクイヌス、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・ギャセリー、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・ファーメンタム、ラクトバチルス・ロイテリー、ラクトバチルス・アラビノーサス、ビフィドバクテリウム・ブレーベ、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス、ビフィドバクテリウム・インファンテス、ビフィドバクテリウム・ビフィダムである請求項26または27記載のシステム。
29. 前記菌種の具体的な菌株がエンテロコッカス・フェーカリス ATCC 19433、エンテロコッカス・フェシウム ATCC 19434、エンテロコッカス・デュランス IID 677、ストレプトコッカス・サリバリウス IID 5223、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 9790、ラクトバチルス・アシドフィルス ATCC 4356、ラクトバチルス・アラビノーサス ATCC 8014、ラクトバチルス・ファーメンタ

18-2

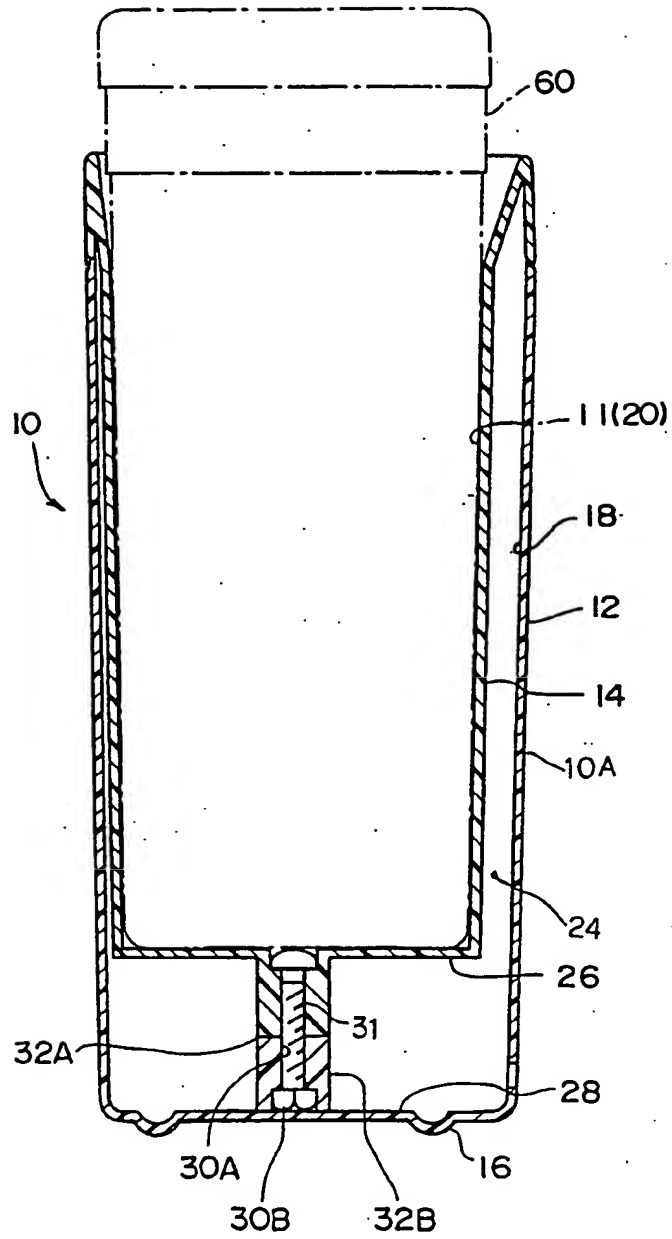
ム IAM 1148、ラクトバチルス・カゼイ ATCC 393、ビフィドバクテリウム・アドレセンティス ATCC 15705、ビフィドバクテリウム・ロンガム JCM 1217、ビフィドバクテリウム・ビフィダム JCM 1254、ビフィドバクテリウム・ブレーベ JCM 1192、エンテロコッカス・ヒラエ ATCC 8043、クロストリジウム・ブチリガム ATCC 6015である請求項 28 記載のシステム。

30. 前記腸内細菌の培養温度が 36 乃至 44 °C である請求項 29 記載のシステム。

【圖 1】

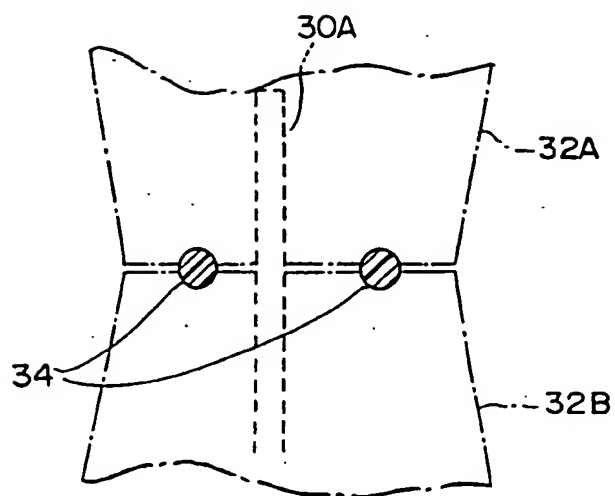


【図2】

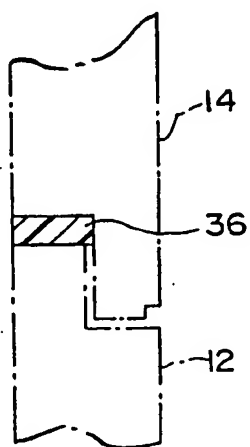




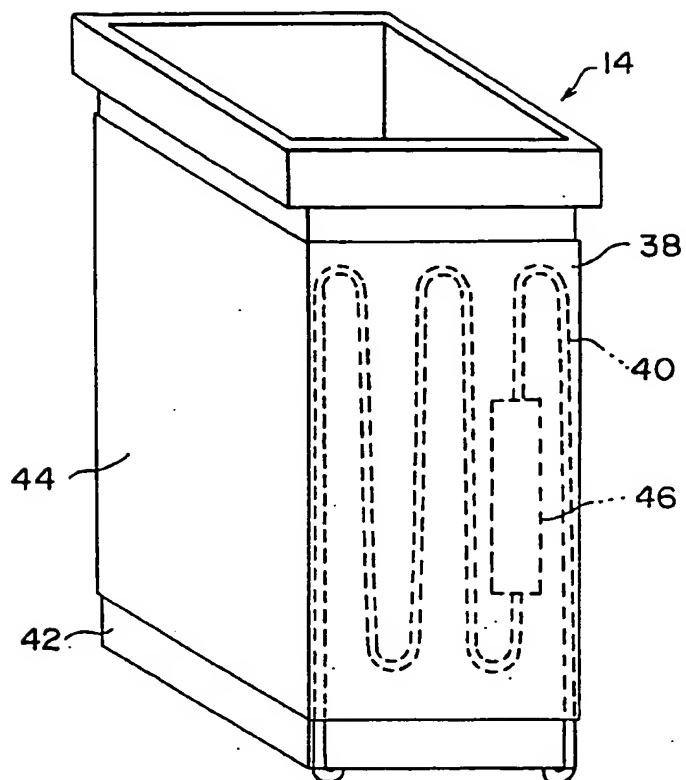
【 図 3 】



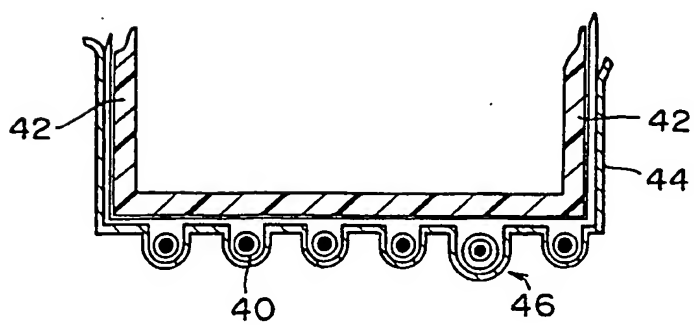
【 図 4 】



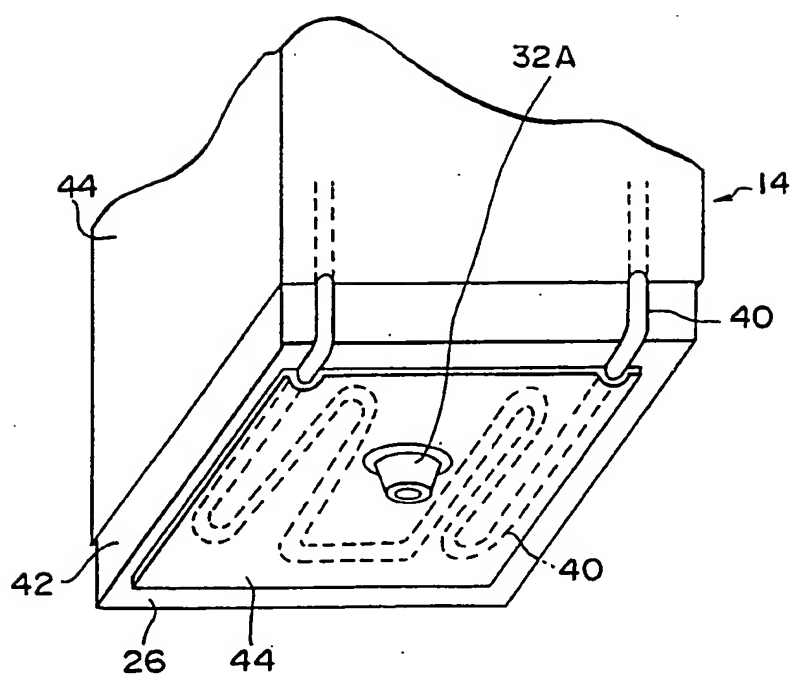
【図5】



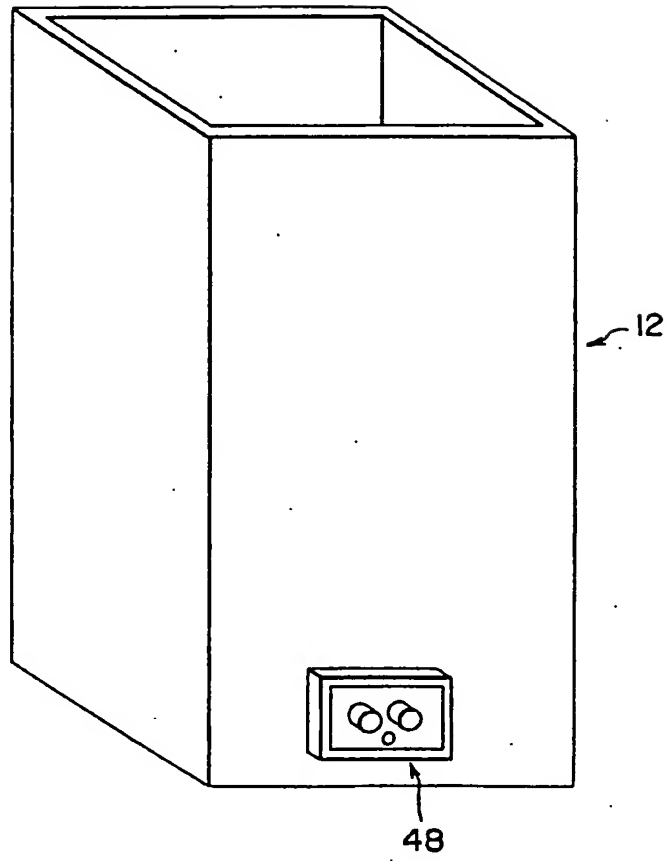
【図6】



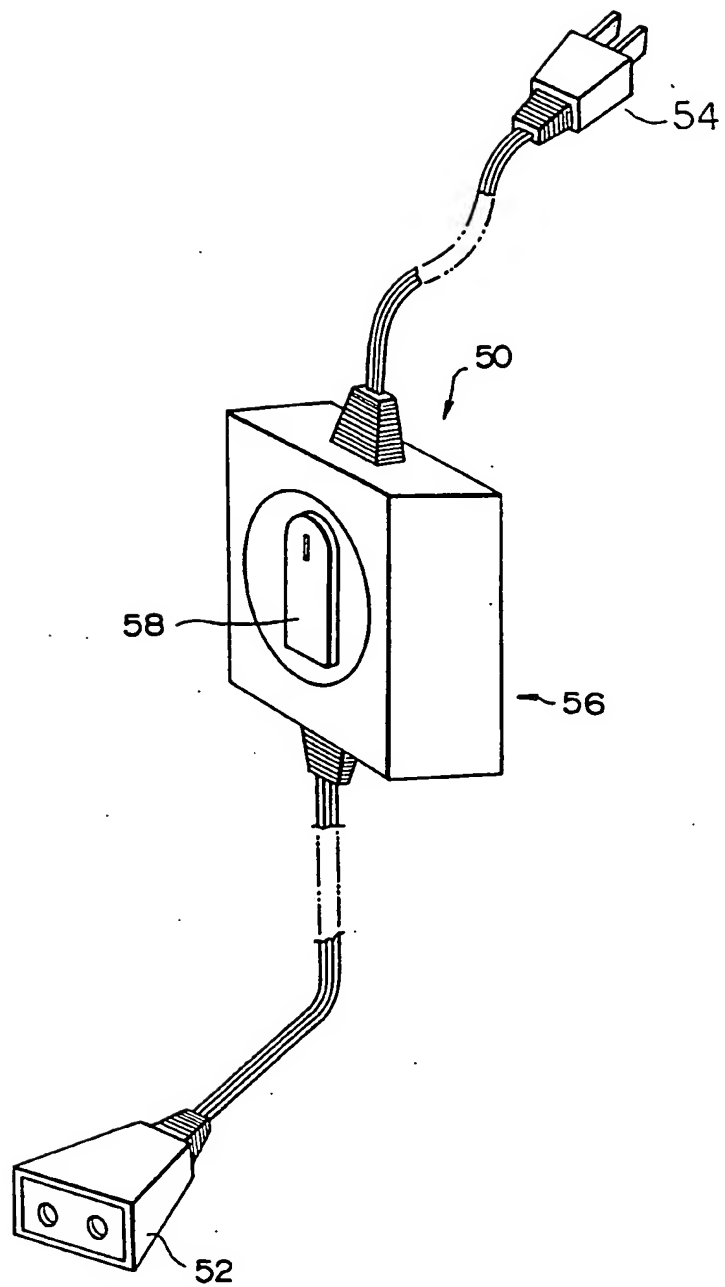
【図 7】



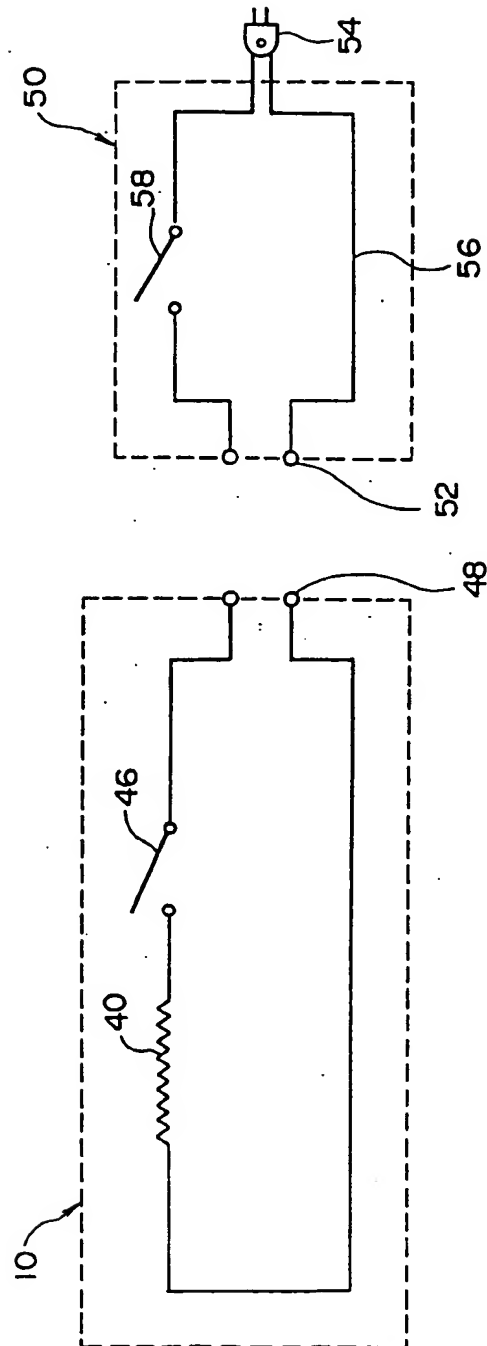
【 図 8 】



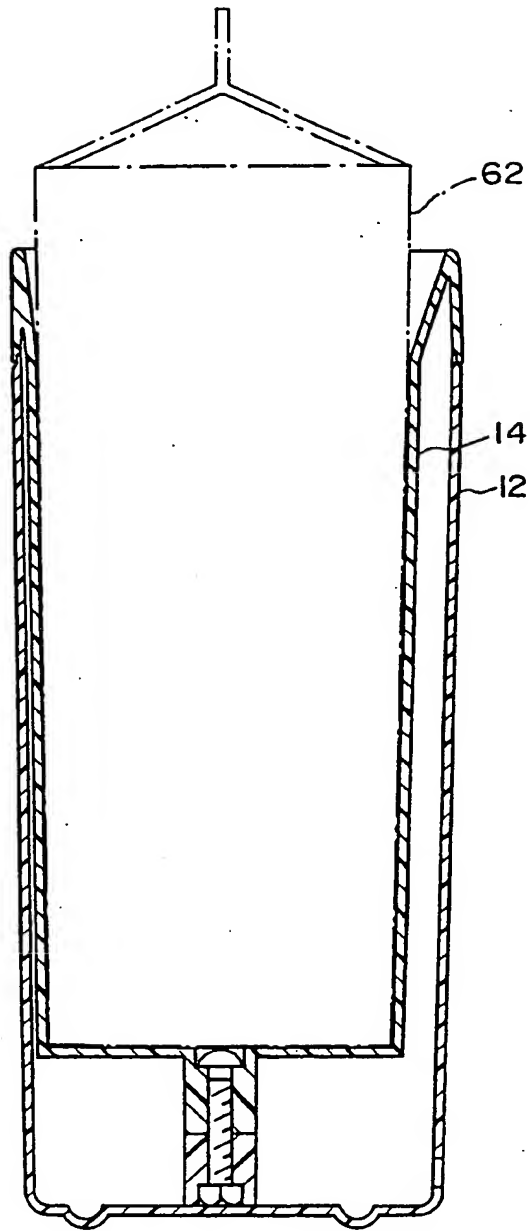
【図 9】



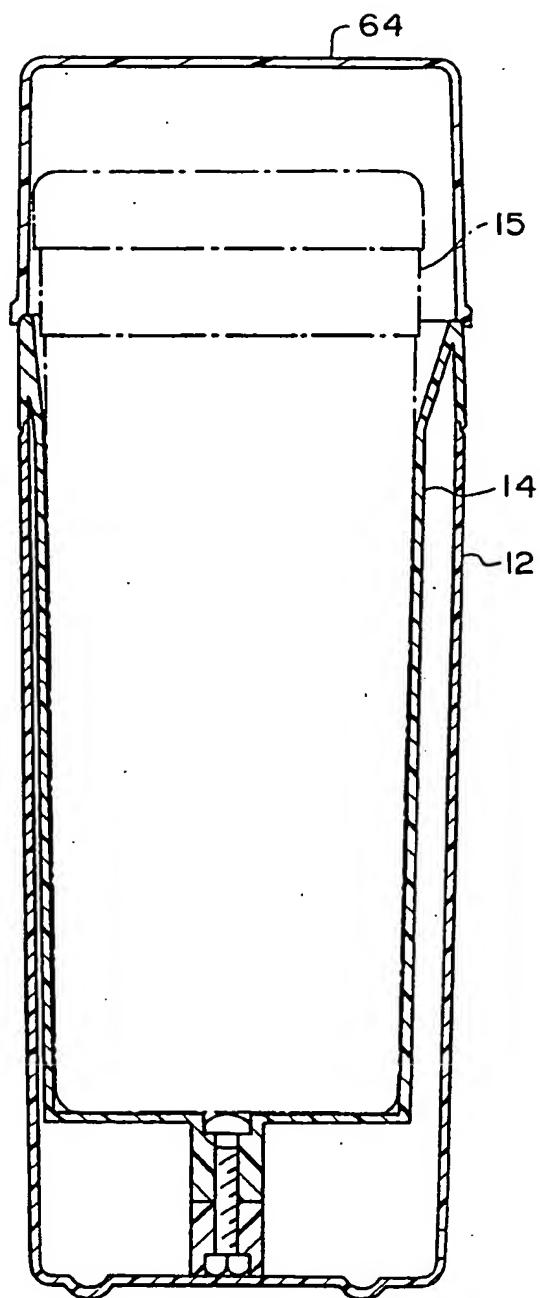
【図 10】



【図 11】



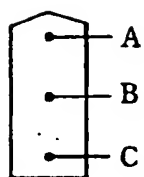
[ 12 ]



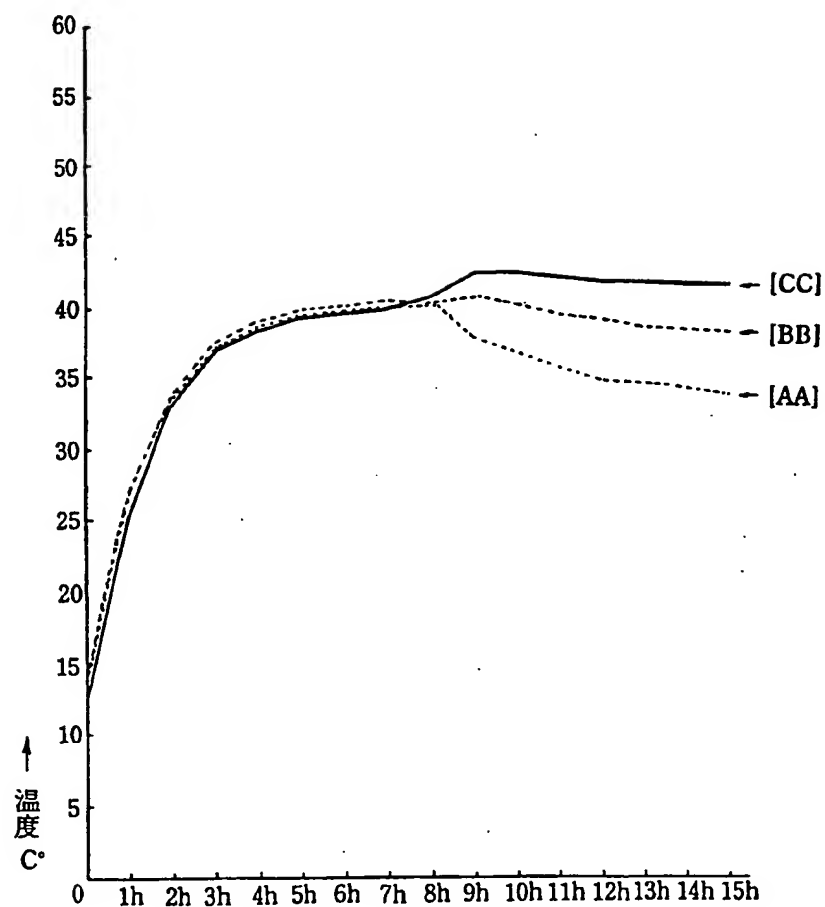


11/13

【図 13】

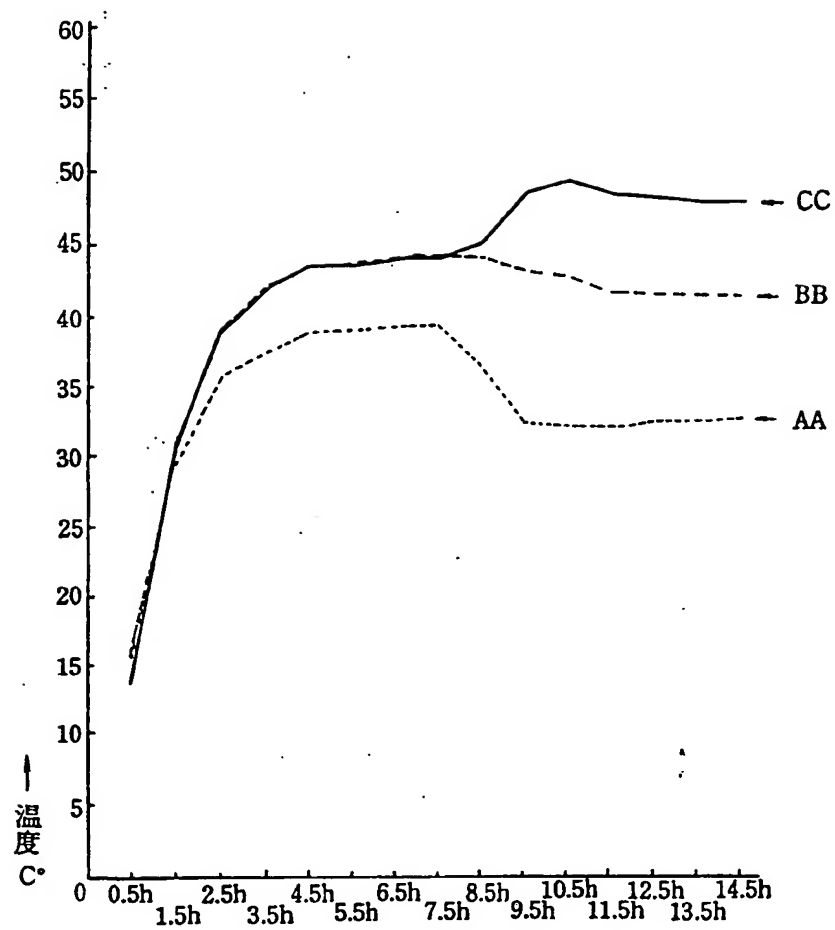


【図 14】

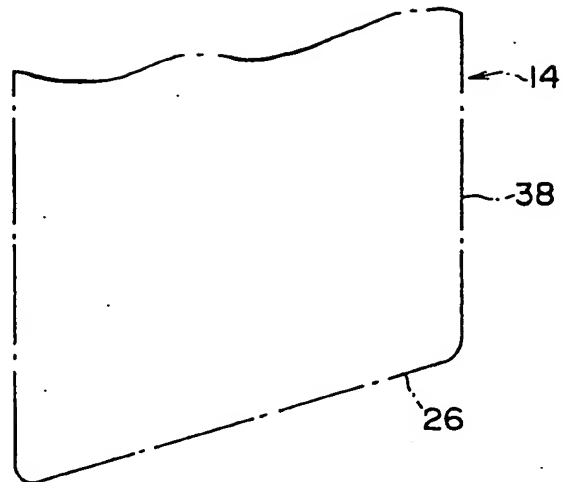


12/13

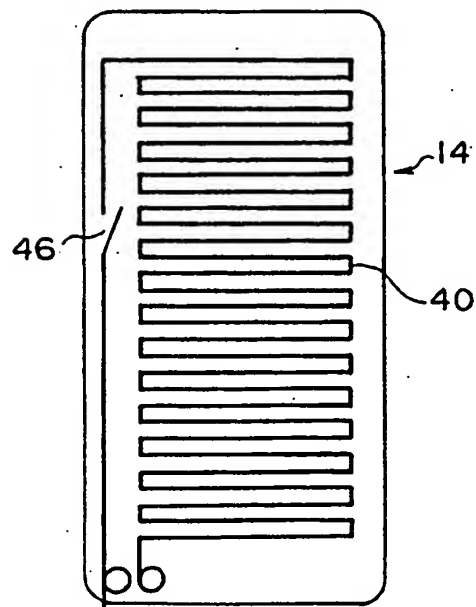
【図15】



【図16】



【図17】



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01979

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K35/74, A23C9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K35/74, A23C9/00-9/137

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1994

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 2-503800 (Orenburgskij gosudarstvennyj medicinskij institut), November 8, 1990 (08. 11. 90), &WO, A, 89/09607&EP, A, 363491	1-13
X	JP, B2, 59-46488 (Kyokuto Shibosan K.K.), November 13, 1984 (13. 11. 84), (Family: none)	1-13
PX	JP, A, 6-32743 (Morinaga Milk Industry Co., Ltd.), February 8, 1994 (08. 02. 94), (Family: none)	1-13
X	JP, A, 55-141159 (Rolmex Electro Inc.), November 4, 1980 (04. 11. 80), (Family: none)	14-30
X	JP, Y2, 50-28235 (Tiger Vacuum Bottle Co., Ltd.), August 20, 1975 (20. 08. 75), (Family: none)	14-30
X	JP, Y2, 50-32553 (Tiger Vacuum Bottle Co., Ltd.), September 22, 1975 (22. 09. 75),	14-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 2, 1995 (02. 02. 95)

Date of mailing of the international search report

February 21, 1995 (21. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01979

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	(Family: none) JP, U, 2-67781 (Matsushita Electric Corp.), May 22, 1990 (22. 05. 90), (Family: none)	14-30

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A 61 K 35 / 74 . A 23 C 9 / 12		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A 61 K 35 / 74 . A 23 C 9 / 00 - 9 / 137		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国公開実用新案公報 1971-1994年		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 2-503800 (オレンブルグスキ ゴスダルス トベンニ メデイツインスキ インスティテュト), 8. 11月. 1990 (08. 11. 90) & WO, A, 89 / 09607 & EP, A, 363491	1-13
X	JP, B2, 59-46488 (極東脂肪酸株式会社), 13. 11月. 1984 (13. 11. 84) (ファミリーなし)	1-13
PX	JP, A, 6-32743 (森永乳業株式会社),	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02. 02. 95		国際調査報告の発送日 21.02.95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田 村 明 照 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	8. 2月. 1994 (08. 02. 94) (ファミリーなし)	
X	JP, A, 55-141159 (ロルメックス・エレクトロ・ インコーポレーテッド), 4. 11月. 1980 (04. 11. 80) (ファミリーなし)	14-30
X	JP, Y2, 50-28235 (タイガー魔法瓶工業), 20. 8月. 1975 (20. 08. 75) (ファミリーなし)	14-30
X	JP, Y2, 50-32553 (タイガー魔法瓶工業), 22. 9月. 1975 (22. 09. 75) (ファミリーなし)	14-30
X	JP, U, 2-67781 (松下電器産業株式会社), 22. 5月. 1990 (22. 05. 90) (ファミリーなし)	14-30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.